

Aus dem Strahleninstitut/-klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. H. Oeser

„Untersuchungen über den Verbleib eines
nierengängigen und eines lebergängigen
Röntgenkontrastmittels im menschlichen
Körper“

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1964

vorgelegt von
Dieter Klaus Baron
aus Liegnitz.

Aus dem Strahleninstitut/-klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr.med. H. O e s e r

"Untersuchungen über den Verbleib eines nieren-
gängigen und eines lebergängigen Röntgenkontrast-
mittels im menschlichen Körper"

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Dieter Klaus Baron

aus Liegnitz.

Dekan: Professor Dr.med. Hugo Gasteiger

Referent: Professor Dr.med. Heinz Oeser

Korreferent: Professor Dr.med. Walter Frommhold



Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 22. Juni 1964

Übersicht

A. Fragestellung

B. Ergebnisse bisher bekannter Arbeiten

C. Methodik

1. Physikalische Grundlagen zum Nachweis inkorporierter Radionuklide
 - a. J^{131} ein geeignetes Radioisotop
 - b. Der Whole Body Counter
2. Methodik der Meßanordnung nach Applikation von J^{131} -markierten nieren- bzw. lebergängigen Röntgenkontrastmitteln
 - a. Strahlengeometrie und Meßtechnik bei Messungen mit einem Kristall
 - b. Strahlengeometrie und Meßtechnik bei Messungen mit 4 Kristallen

D. Eigene Untersuchungen und Ergebnisse

- a. Untersuchungen eines nierengängigen RK
- b. Untersuchungen eines lebergängigen RK
- c. Das unterschiedliche Verhalten von nieren- bzw. lebergängigen RK im menschlichen Körper
- d. Untersuchungen mit 30%igem Biligrafin bei blockierter und nicht blockierter Schilddrüse
- e. Nebenwirkungen der Kontrastmittel

E. Diskussion der Ergebnisse

F. Zusammenfassung

A. Fragestellung

Durch die Entwicklung neuer Röntgenkontrastmittel (RK) entstand die aktuelle Aufgabe, ihren teilweise unerwünschten Nebenwirkungen nachzuspüren und ihren Verbleib im menschlichen Körper exakt zu bestimmen.

Die Etikettierung von Substanzen mit Radionukliden erleichtert es, Rückschlüsse auf ihre biologische Halbwertszeit bzw. Umsatzgeschwindigkeit zu ziehen.

Ein wesentlicher Fortschritt war die Entwicklung des "Whole Body Counters". Mit seiner sehr viel höheren Empfindlichkeit gegenüber den bisher bekannten Meßmethoden bietet sich die Möglichkeit einer relativ genauen Aussage über Verbleib, Verteilung und Elimination der markierten RK.

In der nachfolgenden Arbeit sollen je ein mit J^{131} etikettiertes nierengängiges und lebergängiges RK auf diese Fragen hin untersucht werden.

B. Ergebnisse bisher bekannter Arbeiten

1. Lebergängige RK:

Die ersten Arbeiten über Röntgenkontrastdarstellungen gehen auf die beiden Amerikaner GRAHAM und COLE zurück (16). Sie benutzten ein dem Tetraiodphenolphthalein isomeres Kontrastmittel zur Darstellung der Gallenblase. Diese Methode stellte zweifellos einen großen Fortschritt dar. Die bisher übliche Duodenalsondierung konnte nun wegfallen, denn durch die Schattengebung des RK auf dem Röntgenbild wurde die Leberpassage und Füllung der Gallenblase angezeigt.

Auf den Erkenntnissen des damals bekannten Phenoltetrachlorphthalein basierend, welches als Leberfunktionsprobe benutzt wurde und bei Gesunden fast völlig im Duodenum erscheint, bei Leberkranken jedoch zum großen Teil mit der Niere ausgeschieden wird, glaubten sie, die röntgenologische Kontrastdarstellung der Gallenblase mit einer Leberfunktionsprüfung verbinden zu können.

Leider erlangten diese Versuche wegen der damals noch gering entwickelten colorimetrischen und photometrischen Nachweismethoden keine Bedeutung.

Erst nach der Entwicklung einer neuen Art von RK durch DORN und DIEDRICH (9) 1939 wurde den Untersuchungen weiterer Raum gegeben. Sie schufen das Biliselektan, eine beta-(4-oxy-3,5-di-jodphenyl)-alpha-phenylpropionsäure, bei der das stabile Element Jod zur röntgenologisch-positiven Kontrastgebung der Gallenblase an eine hepatotrope Schiene (29) gebunden wurde. Nach vorausgegangenen Untersuchungen von K. JUNKMANN 1941, die sich hauptsächlich auf Tierexperimente stützten, berichteten OESER und BILLION 1951 (39) über ihre Arbeiten mit J¹³¹-eti-

kettiertem Biliselektan R . Durch die Verwendung von radioaktiven Isotopen wurde es möglich, die Arbeiten von Graham et al. unter besseren Vorbedingungen wieder aufzunehmen.

Oeser und Billion verabfolgten gesunden Personen 3,6 g Biliselektan R oral, welches mit $100 \mu\text{C } J^{131}$ markiert worden war. Mit einem durch einen Bleimantel abgeschirmten Gamma-Zählrohr wurden die Impulse über der Gallenblasenregion und außerdem die relativen Aktivitätswerte im Urin gemessen.

Nach der Auswertung ihrer Versuche glaubten sie das etikettierte RK nicht nur zur positiven Kontrastgebung der Gallenwege benutzen zu können, sondern gleichzeitig eine einfache Funktionsprobe an die Hand gegeben zu haben. Sie prägten den Begriff der "funktionellen Strahlendiagnostik".

In weiteren Arbeiten derselben Autoren (40) beschrieben sie eine Funktionsdiagnostik der Nieren. Als Uroselektan R leiteten sie die schattengegebende Substanz Jod mit einer urotropen Schiene in die Niere.

Bei ihren Untersuchungen haben sie sich von der Überlegung leiten lassen, daß das Röntgenbild nur einen Moment aus dem dynamischen Geschehen wiedergibt, die Radioindikatormethode dagegen den ganzen Funktionsablauf erfaßt.

Oeff, Frommhold, Pezold und Schuchter (36) stellten nach Anwendung von J^{131} markierten Biliselektan R an Gesunden und Patienten mit Störungen im Leber-Gallensystem fest, daß die Forderungen die man an eine derartige Leberfunktionsprobe stellen muß, nicht erfüllt sind.

Nach intravenöser Injektion der nüchternen Patienten wurde die

bestimmten Abständen der Urin gesammelt. Es zeigte sich, daß nach 48 Stunden nur noch geringe Mengen des Biliselektans im Urin erschienen. Die Messung des Urins erfolgte mit einem Gamma-Zählrohr mit Messingmantel und Kupferkathode (Typ FHZI) und eines Zählgerätes vom Typ FH 44 der Fa. Frieeseke u. Höpfner, Erlangen. Der statistische Fehler der Messung betrug 3,2 %. Beim Vergleich der Meßwerte von Patienten mit und ohne Erkrankungen im Bereich der Leber und Gallenblase konnten Oeff et al. weder in der Ausscheidungsgeschwindigkeit, noch im prozentualen Anteil von Leber und Niere an der Elimination des Biliselektans aus dem Blut, noch in der Gesamtmenge der Biliselektanausscheidung durch den Urin eine differentialdiagnostische Abgrenzung feststellen.

Die nicht eindeutige Füllung der Gallenblase bei Patienten mit Erkrankungen im hepatobiliären System wurde auch durch die Verwendung von etikettiertem Biliselektan nicht erklärt.

Durch die Änderung der Applikationsart (i.v. bzw. oral) wurde die Ausscheidung nicht wesentlich beeinflußt.

Mit dem Biligrafin^R (3, 5, 14, 19, 21, 27) kam ein neuartiges RK für die intravenöse Cholangio- und Cholecystografie zur Anwendung. Es ist ein Dinatriumsalz (Abb. 1) von Adipinsäuredi-(3-carboxy)-2-4-6-trijodamid mit einem Jodgehalt von 66,9 % gegenüber von ca. 52 % des Biliselektans. Die Lösung ist klar und isotonisch.

Besondere Vorteile des Biligrafins^R verdrängten schnell die bis dahin gebräuchlichen Phenolphthaleinabkömmlinge (Jodtetragnost). Bessere Verträglichkeit infolge geringerer Toxizität, Verbesserung der Kontrastgebung durch höheren Jodgehalt, schnelle

Die Gallenclearence beträgt also das 3 1/2-fache der Nierenclearence. Nach Angaben von Langecker et al. (27) betrug sie sogar das 7- bis 16-fache der Nierenclearence.

Die Tatsache der vermehrten Gallenclearence gegenüber der Nierenclearence wurde von Cook, Lawler, Calvin und Green (7) dahingehend gedeutet, eine aktive Sekretion von seiten der Leberzellen anzunehmen.

Billion, Frommhold, Oell und Schütz (5) konnten zeigen, daß der Konzentrationsablauf von Biligrafin^R im Serum, Urin und in der Galle, auf halblogarithmischem Papier aufgetragen, nach anfangs schnellem Abfall, nach 12 Stunden in eine flacher verlaufende Gerade übergeht. Bei der Analyse der Kurven ließen sich die Urin- und Serumkurven in drei Komponenten zerlegen, mit entsprechend verschiedenen Halbwertszeiten. Die Aktivitätskurve des Urins imponierte dagegen nur durch einen zweiphasischen Verlauf. In 48 Stunden wurden so vom Biligrafin^R im Mittel 13,8 % der verabfolgten Dosis ausgeschieden.

Bei einigen Patienten wurde im Anschluß an eine Cholecystektomie mit Anlage einer Gallengangsdrainage eine Injektion von Biligrafin^R vorgenommen. Schon kurz nach der Injektion wurde mehr als 10 % der Dosis pro Stunde mit der Galle ausgeschieden. Diese Menge stieg noch bis zum Erreichen eines Maximums in einer Stunde an und fiel erst dann langsam ab. Die Ausscheidung betrug hier 51,2 % der Dosis in 48 Stunden.

Von der Frage ausgehend, ob sich nicht ein Anteil des jodhaltigen RK in bestimmten Organen anreichert, untersuchten Kimbel, Börner und Heise 1955 (21) Biligrafin^R im Tierversuch und am Menschen. Ratten, denen Biligrafin^R als Methyl-

glukaminsalz, etikettiert mit $50 \mu\text{c } J^{131}$, injiziert wurde, wurden zu bestimmten Zeiten getötet. Leber, Lunge, Nieren, Magen-Darm-Trakt und Fettgewebe wurden entnommen, homogenisiert und in Flüssigkeitszählrohren gemessen. Der Magen-Darm-Trakt wurde mit 0,9 %iger NaCl-Lösung durchgespült und getrennt gemessen. Ebenfalls wurde der sich in der Harnblase befindliche Urin gemessen. Es wurde ein Flüssigkeitszählrohr vom Typ FHZ41 mit 6 elektronischen Untersetzerstufen verwendet.

Kimbel et al. fanden, daß bei laufender Abnahme der Zerfallszahlen von Leber, Niere, Lunge, Herz und Fettgewebe, die Aktivität der Darmwand bis zu 5 % der verabreichten Gesamtaktivität zunahm. Er zog eine bisher beim Menschen nicht beobachtete Sekretion in den Darm oder Rückresorption aus dem Darm in Betracht. Desgleichen stehen die nach einer Stunde beim Tier gemessenen Urinwerte von 16,3 % der Gesamtaktivität im Gegensatz zu den von Frommhold (14) und Billion (3, 5) gemachten Angaben. Diesen Ergebnissen zufolge liegt bei der Ratte vermutlich ein anderer Ausscheidungsmechanismus vor.

Die beim Menschen erhaltenen Werte nach Injektion von 44,7 %iger Biligrafinssäurelösung ^R stimmten mit denen von Frommhold, Billion und Langecker et al. (27) überein.-

Von amerikanischer Seite (30) wurden Methoden beschrieben, die aus Aktivitätsmessungen über der Gallenblase die Gallenblasenfunktion bestimmen wollen.

2. Nierengängige RK:

Ähnlich der Cholecystographie versuchte man auch die Formabweichungen und krankhaften Veränderungen der Niere in einer

Ausscheidungs-pyelographie darzustellen. Untersuchungen mit Uroselektan^R (40), die analog zu denen mit Biliselektan^R durchgeführt wurden, zeigten bei guter Kontrastgebung und relativ geringer Toxizität eine rasche Ausscheidung des RK. Da es bei allen zu diagnostischen Zwecken applizierten Substanzen wichtig ist, daß sie nach erfolgter Untersuchung in kürzester Zeit wieder den Organismus verlassen, wurde der Klinik durch Urografin^R ein fast ideales Präparat zur Verfügung gestellt. Urografin^R eine N,N'-diazetyl, 3,5-diamino, 2,4,6-trijodbensoesäure (s. Abb. 1) zeigt geringste Toxizität (18). Es besitzt in seinem Molekülaufbau drei Jodatome, enthält 62,1 % Jod (26) und ist heute das gebräuchlichste Kontrastmittel zur Arterio-, Angio-, Cardio- und Pyelographie. Bei Tierversuchen fand Kimbel (22) in allen parenchymatösen Organen einen raschen, nahezu exponentiellen Abfall der ^{131}I -Urografinkonzentration. Nach 24 Stunden ließ sich in diesen Organen keine Aktivität der anfänglich mit 70 μc etikettierten Kontrastsubstanz mehr nachweisen. In der Dünn- und Dickdarmwand, wie im Darminhalt nahm die Zerfallszahl viel langsamer ab. Hier konnten nach 24 Stunden noch erhebliche Mengen an Aktivität nachgewiesen werden. Die maximale Ausscheidung in 24 Stunden durch die menschliche Niere wurde übereinstimmend im Mittel mit 65 % der Gesamtausscheidung (22, 26) angegeben. Der Rest wird durch den Stuhl ausgeschieden, wodurch die Verzögerung gegenüber der Nierenexkretion eintritt. Aus den äußerst unterschiedlichen Halbwertszeiten (HWZ) der Plasmakonzentration und der Harnportionen schlossen Kimbel et al. auf einen nicht einheitlichen Ausscheidungsweg der Kontrastsubstanz. Dieses ent-

spricht auch der Arbeit von Arendt c.s. (1).

Aktivitätsmessungen von Schlungbaum und Billion (46) dagegen ergaben im Urin in 3 Stunden 60,0 % und in 24 Stunden eine Ausscheidung von etwa 90 % der Dosis.

Eine Zerlegung der Urinausscheidungskurve in zwei Komponenten ergab bis zu 3 Stunden eine rasche Ausscheidung mit einer Halbwertszeit von 110 min und eine langsamere Komponente in der Zeit von 3 - 24 Stunden mit einer Halbwertszeit von 170 min. Im gesammelten Stuhl von 48 Stunden wurden nur 1-2 % der Dosis gefunden, was im Gegensatz zu den Untersuchungen von Kimbel und Börner steht.

Nach einer Vergrößerung der RK-Dosismenge konnte keine Erhöhung des Urografinspiegels im Serum beobachtet werden. Vergleichende Untersuchungen von Schlungbaum (47) über das Verhalten von Urografin ^R bei verschiedener Dosierung zeigte, daß bei höherer Dosierung (20 ccm 76%iges Urografin ^R) die HWZ der Serumspiegelkurve kürzer ist. Die Ausscheidung im Harn war aber nicht beschleunigt, sondern sogar verlangsamt, was Schlungbaum mit einer Diffusion des RK in das Gewebe wegen des höheren Konzentrationsgefälles begründete.

Weiterhin stellte er nach retrograder Pyelographie fest, daß nicht unerhebliche Mengen von RK durch die Schleimhäute der ableitenden Harnwege resorbiert werden. Primärrenale wie auch extrarenale Erkrankungen können je nach Grad der Krankheit zu einer Änderung der Verteilung und Elimination des RK führen. Clearanceuntersuchungen mit dem nierengängigen Perabrodil ^R

ergaben bei Dosiserhöhung eine Steigerung der Ausscheidung bei kürzer werdender eff. Halbwertszeit (4).

Die Beeinflussung der Schilddrüse durch jodhaltige RK

Sehr bald nach Einführung der jodhaltigen RK in die klinische Diagnostik bemerkte man eine Einschränkung oder sogar Blockierung der Radiojodaufnahme in der Schilddrüse (20). Die Nebenwirkungen waren aber nicht nur für die Schilddrüsendiagnostik von Bedeutung. RK-Gabe führt auch zu Erbrechen, Schwindel, Schweißausbrüchen, Hitzegefühl (14, 19), selbst thyreotoxische Schübe und Todesfälle wurden beschrieben (12). Es fehlte nicht an Untersuchungen die diese unangenehmen Begleiterscheinungen aufklären sollte (6). So fand Green (17) et al. 1939 als erster nach RK-Gabe, daß das protein-gebundene Jod über lange Zeit stark erhöht war. Dieses wurde auch in neueren Veröffentlichungen bestätigt (8, 15, 32).

Klein (24) sah nach Untersuchungen 1960 keine feste Beziehung zwischen erhöhten protein-gebundenem Jod und verminderter Radiojodspeicherung, nahm aber eine Abspaltung von Jod aus dem RK-Molekül durch ubiquitär vorhandene Desjodasen an.

Amerikanische Autoren (42) schlossen schon früher auf eine Jodfreisetzung aus dem RK, als sie nach Cholografin-gabe einen Anstieg des protein-gebundenen Jods beobachteten. 1951 berichtete Free et al. (13) über nur sehr geringe abgespaltene Jodmengen. Es wird auf einen Zusammenhang von Kontrastmittelzwischenfällen und einer Jodüberempfindlichkeit hingewiesen, die auf der beobachteten Jodabspaltung beruhen können (34,35,45).

Aktivitätsmessungen namhafter Autoren (40,5,21) über der Schilddrüse ergaben keine selektive Speicherung und glichen den Werten,

die über dem Oberschenkel gemessen wurden (5). Der Aktivitätsabfall glich hier dem des Serums. Es wurde also nach der Meinung der Autoren das in den Halsgefäßen zirkulierende radioaktive RK gemessen.

1961 beschrieben Engström (11) et al. nach Untersuchungen mit markiertem Cholografin ^R eine geringe Radioaktivität über der Schilddrüse. Auf die Frage, welche Faktoren denn nun nach RK-Gabe die Schilddrüsenfunktion beeinflussen, sind vier Möglichkeiten denkbar:

1. Die schilddrüsenblockierende Wirkung der Kontrastmittelgrundsubstanz
2. Eine über den HVL laufende Wirkung des RK auf die Schilddrüse
3. Durch Vorhandensein von Jodverunreinigungen in der RK-Substanz
4. Durch eine in vivo-Abspaltung von Jod aus dem RK.

Umfassende Versuchsreihen von Lorenz (31) und Schüßler (43) ergaben übereinstimmend, daß durch jodfreie Analoga der RK keine Beeinflussung des Jodspeichervermögens der Schilddrüse erfolgt.

Hinsichtlich der Jodabspaltung im Organismus ergaben sich bei beiden Autoren Unterschiede. Während Schüßler diese bei Urografen ^R und Biligrafin ^R nachgewiesen haben will, gesteht sie Lorenz nur dem Biligrafin ^R zu. Bei dem Urografen ^R macht letzterer eine Jodverunreinigung der Kontrastmittellösung für den schilddrüsenblockierenden Effekt verantwortlich. Lorenz hält aber auch eine direkte oder indirekte Beeinflussung der Schilddrüse über den HVL für möglich.

Die Bindung von RK an Serumeiweißkörper

Eine weitere in diesem Zusammenhang interessierende Frage galt den Transportvorgängen der RK im menschlichen Organismus.-

Man erkannte bald die Serumeiweißkörper als Vehikel für den Transport. Weit schwieriger war aber die Frage, ob verschiedene Vehikel für den Transport zu verschiedenen Organen in Betracht zu ziehen sind oder ob eine unterschiedliche Bindung an gleiche Vehikel den Ausschlag gibt. Denn es war lange Zeit unverständlich, warum die einzelnen RK einen streng spezifischen Ausscheidungsmodus zu Leber bzw. Niere haben, bei teilweise gleichem Molgewicht und gleicher Dispersität.

Die grundlegenden Arbeiten hierzu wurden 1950 von Bennhold (2) gemacht.

Auf Grund von Elektrophoreseuntersuchungen fand Bennhold, daß leberpflichtige RK innerhalb physiologischer Konzentration und noch wesentlich darüber, bei niedriger Dissoziationskonstante stark albumingebunden sind, wogegen nierengängige bei hoher Dissoziationskonstante in lockerer Gleichgewichtsbildung an das Serumalbumin gebunden sind.

Spätere Untersuchungen von Kimbel (22) und Oeff (36,37) bestätigen dieses.

Nach der neuesten Arbeit von Elliot (10) c.s. scheint auch ein Bindungsvermögen der RK zu Erythrozytenproteinen zu bestehen, welches eine Gleichgewichtsverschiebung der Blutelemente zur Folge hat und ein Grund der allgemeinen und lokalen Toxizität des RK sein kann.

C. METHODIK

1. Physikalische Grundlagen zum Nachweis inkorporierter Radionuklide:

a. J^{131} ein geeignetes Radioisotop:

Bei der Benutzung von Radionukliden für einen Versuch im lebenden Organismus sind nicht nur ihre HWZ zu berücksichtigen und danach die zu verwendenden Aktivitäten abzuschätzen, sondern es sind auch nur solche Nuklide zu benutzen, die eine verhältnismäßig harte Gamma-Strahlung haben. Alpha- und Beta-Strahlen werden schon von einigen Millimetern Gewebe absorbiert und werden von außerhalb des Körpers befindlichen Meßapparaturen nicht mehr wahrgenommen. Andererseits dürfen die verwendeten Aktivitäten nicht so groß sein, daß biologische oder physikalische Strahlenschäden im Organismus auftreten. Die HWZ des entsprechenden Nuklids sollte nicht viel größer als die biologische Halbwertszeit sein. Es wird erwartet, daß es sich im Körper in bezug auf Verteilung und Ausscheidung wie ein stabiles Element verhält und keine Stoffwechselbeeinflussungen oder Isotopieeffekte auftreten. Die Darstellung des ersten radioaktiven Jodisotops J^{128} , 1934 durch Fermi, war der Anfang von Arbeiten über eine Klasse von Radionukliden, die heute in der medizinischen Diagnostik und Therapie eine enorme Bedeutung erlangt haben.

Neben dem J^{128} mit einer HWZ von 25 min und dem J^{130} mit einer HWZ von 12,6 Stunden besitzt das J^{131} mit einer HWZ von 8 Tagen heute die größte Bedeutung. J^{131} macht einen kaskadenförmigen Zerfall unter Beta- und Gamma-Emission zum stabilen Xenon durch. Wegen der besonders günstigen physikalischen Eigenschaften (Strahlenenergie und HWZ) des J^{131} ist es in der

Diagnostik eines der meist verwendeten Isotope. Nach Applikation von diagnostischen Dosen reicht die Aktivität zu wochenlangen Messungen, ohne daß dem Patienten eine unvertretbar hohe Strahlenbelastung zugemutet werden muß (28).

Werden nun die stabilen J-Atome eines jodhaltigen RK durch Jodisotope ersetzt, so kann man mittels geeigneter Meßanlagen den Weg des RK Punkt für Punkt verfolgen und den Ausscheidungsmechanismus bestimmen.

Die Zeit, nach deren Verlauf sich die Aktivität im Organismus auf die Hälfte vermindert, bezeichnet man als die effektive Halbwertszeit T_{eff} eines Radionuklids. Da aber die Aktivitätsabnahme durch Zerfall T_{phys} und Ausscheidung bedingt ist, spricht man noch von einer biologischen Halbwertszeit T_{biol} . Diese ist die Zeit, in der die Konzentration des Radionuklids im Organismus durch Stoffwechselvorgänge auf die Hälfte gesunken ist.

Für die Gesamtabnahme ergibt sich also die Beziehung:

$$\lambda_{\text{eff}} = \lambda_{\text{phys}} + \lambda_{\text{biol}}$$

Wegen der allgemeinen Beziehung $\lambda = \frac{0,693}{T}$ ergibt sich für die effektive Halbwertszeit:

$$T_{\text{eff}} = \frac{T_{\text{phys}} \cdot T_{\text{biol}}}{T_{\text{phys}} + T_{\text{biol}}} \quad (41)$$

b. Der "Whole Body Counter"

Nach den bisher gemachten Erfahrungen zeigte es sich, daß durch Messungen ausgeschiedener Radionuklide nur sehr ungenau auf die gesamte sich im Körper befindliche Aktivität geschlos-

sen werden kann. Aus diesem Grunde gewannen Ganzkörpermessungen immer mehr an Bedeutung.

Diese Ganzkörpermessungen finden in dem "Whole Body Counter", auch "Ganzkörperzähler" oder "Body Monitor" genannt, statt (24,25). Bei einem reinen Ganzkörperzähler wird auf die Frage nach der Organverteilung zunächst verzichtet und es wird durch die Ausnutzung der Gesamtkörperstrahlung eine hohe Nachweisempfindlichkeit gewonnen. Die Empfindlichkeit der Meßapparatur ist so groß, daß die natürlicherweise im menschlichen Körper vorhandenen strahlenden Substanzen gut meßbar sind, so z.B. das radioaktive Isotop Kalium-40, welches etwa zu 0,01 % im natürlichen Kalium enthalten ist. Dadurch wurde es möglich, noch geringste Mengen von Radionukliden über einen längeren Zeitraum hinaus zu messen, wie das bei Bestimmungen über die Verweildauer von etikettierten Substanzen im menschlichen Körper erforderlich ist.

Bei dem Berliner Ganzkörperzähler am Strahleninstitut der FU sind zusätzlich Einrichtungen vorhanden, die erforderlichenfalls kollimierte Messungen zulassen.

Er besteht im wesentlichen aus

- a. der Abschirmkammer,
- b. den Detektoren,
- c. der elektronischen Ausrüstung zur Auswertung der von den Detektoren gelieferten Impulse (25).

Die Kammer ist aus 2 Reihen von alten strahlungsarmen Bleibau-
steinen aufgebaut, so daß sich eine Wandstärke von 10 cm er-
gibt. Der Einstieg wird durch eine Schiebetür verschlossen.

Im Inneren hat die Kammer folgende Abmessungen: 2,30 m Länge x

1,50 m Breite x 2,00 m Höhe. Die Innenwand der Kammer wurde zur Schwächung der vom Blei ausgehenden charakteristischen Röntgenstrahlung und der 47-keV-Strahlung des Bleis 210 (Radium D) mit einer 1 mm (am Fußboden 2 mm) dicken Kupferplatte ausgeschlagen. An Hand des gemessenen Untergrundes läßt sich sagen, daß die Abschirmung durchaus zufriedenstellend ist.

Durch eine Lüftungsanlage mit einem 15-fachen Luftwechsel pro Stunde wird Luft angesaugt, gefiltert und temperaturregelt, so daß die Temperatur in der Kammer konstant $24,0 \pm 0,5^{\circ}$ beträgt. Durch diese Bauweise wurde die durch Umgebungs- und Höhenstrahlung erzeugte Untergrundrate der Detektoren auf ein Minimum herabgesetzt.

Um durch den Verschluß bei den Patienten keine klaustrophoben Sensationen aufkommen zu lassen, wurde die Kammer mit einer Alarmklingel und einer Wechselsprechanlage ausgerüstet, durch die Musik übertragen wird. Während meiner Messungen empfand man die Musik als angenehm und klaustrophobe Erscheinungen wurden nicht beobachtet.

Als vorteilhaft erwies sich der Einstieg gegenüber den verwendeten Labyrintheingängen insofern, daß bettlägerige Patienten ohne umgebettet zu werden, sofort mit der Krankenhaus-trage in den Counter eingeschoben werden können.

Das gute Ansprechen auf Gammastrahlung machen den Szintillationszähler mit angebauten Photoelektronen-Vervielfacher (Photo-Multiplier) als Detektor geeignet. Es wurden mit Thallium aktivierte anorganische NaJ(Tl) -Einkristalldetektoren von 5" Durchmesser und 4" Höhe (ca. 12.6 cm $\emptyset$ x 10 cm) verwendet (25).

Wegen der begrenzten Meßzeit läßt sich das gute Auflösungsvermögen der NaJ(Tl)-Kristalle nur dann ausnutzen, wenn ein Vielkanalanalysator zur Verfügung steht. Wir benutzten einen 512-Kanalanalysator, dessen Gedächtnis in 4 Viertel geteilt werden kann, so daß bei einer Messung mit vier Kristallen für jeden Kristall 128 Kanäle zur Verfügung stehen (s. Abb. 2).

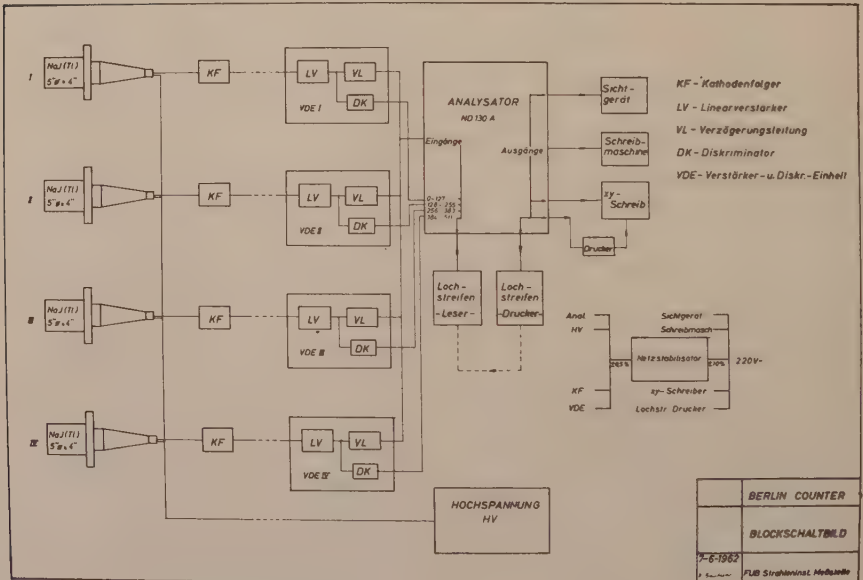


Abb. 2

Der Szintillator wird durch Gammastrahlung einer stark durchdringenden elektromagnetischen Strahlungsart angeregt. Die im Szintillator absorbierte Energie wird teilweise in Lichtblitze umgewandelt, wobei die Intensität der Lichtblitze

proportional der absorbierten Energie ist. Der mit Szintillator optisch verbundene Photoelektronenvervielfacher wandelt die Lichtblitze ebenfalls proportional in elektrische Impulse um, deren Amplitude somit proportional der absorbierten Energie ist.

Alle vom Detektor gelieferten Impulse werden verstärkt und einem Vielkanal-Impulshöhenanalysator zugeführt. Der Analysator sortiert nun die ankommenden Impulse je nach ihrer Amplitude in 128 oder 256 "Kanäle" ein. Die Gesamtheit der Kanäle bildet das sogenannte Gedächtnis des Analysators.

Wegen der oben erwähnten Proportionalität von absorbierter Energie und Impulshöhe ist damit der erfaßte Energiebereich in 128 bzw. 256 gleiche Intervalle geteilt; die Kanal-Nummer ist der Energie proportional.

Die dem Analysator zugeführte Information kann auf verschiedene Weise ausgewertet werden. Zu den Darstellungsmöglichkeiten gehören die Sichtbarmachung auf dem Schirm einer Kathodenstrahlröhre, das Ausdrucken in Form von Ziffernfolgen auf einer Schreibmaschine und die kurvenmäßige Darstellung durch den xy-Schreiber. Außerdem kann man den Gedächtnisinhalt auf Lochstreifen speichern.

Mittels einer in den Analysator eingebauten Integrationseinrichtung kann man die Inhalte der zwischen 2 wählbaren Grenzen liegenden Kanäle summieren und in den ersten Kanal eingeben. Diese Einrichtung ersetzt eine größere Anzahl von Einzelkanalanalysatoren mit verschiedenen Energiebereichen. Die Detektoren wurden in der Kammer so angebracht, daß sie den Anbau von Kollimatoren und ein Abtasten des menschlichen Körpers

gestatten.

Der Ganzkörperzähler am Strahleninstitut der Freien Universität Berlin ermöglicht somit Untersuchungen mit unterschiedlicher Fragestellung.

2. Methodik der Meßanordnung

a. Strahlengeometrie und Meßtechnik bei Messungen mit einem Kristall:

Bei Messungen von Aktivitäten im Organismus erscheint es zweckmäßig, das geometrische Auflösungsvermögen durch geeignete Anordnung der Detektoren und Blenden der jeweiligen Meßaufgabe anzupassen (33). Da es bei zahlreichen medizinischen und biologischen Untersuchungen nicht darauf ankommt, die Verteilung des injizierten Radionuklids in absoluten Einheiten anzugeben, genügt es, die gemessenen Zählrohrimpulse mit dem entsprechenden Teil der Ausgangsaktivität zu vergleichen und sie in Prozent zu dieser anzugeben.

Weiterhin ist es wichtig, bei den Untersuchungen ein richtiges Verhältnis zwischen dem Auflösungsvermögen der Apparatur, welches mit steigender Leistung die Strahlenintensität begrenzt und der von der Intensität abhängigen Meßdauer zu finden.

Bei meinen ersten Messungen wurde ein NaJ(Tl)-Kristall mit den oben genannten Maßen als Detektor verwendet. Der NaJ(Tl)-Einkristall-Detektor hat allen flüssigen und plastischen Szintillatoren gegenüber, die durch ihre günstigere Anordnung den Körper ganz (4π -Zähler) oder halb (2π -Zähler) umschließen können und damit zweifellos über eine bessere Geometrie verfügen, den

1. von der Empfindlichkeit des BC
2. von psychischen Momenten.

b. Strahlengeometrie und Meßtechnik bei Messungen mit 4 Kristallen

Bei den letzten Messungen wurden 4 NaJ(Tl)-Kristalle verwandt. Mit dieser von Rundo 1958 beschriebenen Anordnung wurde es möglich, die Empfindlichkeit zu erhöhen. Die Kristalle wurden längs der Körperachse des horizontal liegenden Patienten so angeordnet, daß sich je 2 ober- und unterhalb von ihm befinden (Abb. 4).

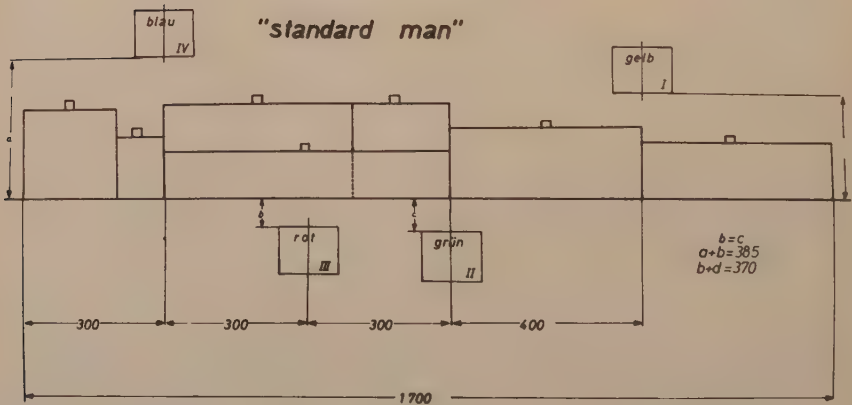


Abb. 4

In der Abbildung 4 sind die Kristalle zur besseren Übersichtlichkeit in der Meßapparatur mit Farben bezeichnet. Als "standard man" wurde ein aus kreisrunden und elliptischen Zylindern bestehendes Phantom verwendet, mit dem Vorversuche über die Verteilung des markierten RK und Kalibrierungsmessungen gemacht wurden.

Die Abstände der Kristalle können untereinander und in bezug auf das Meßobjekt verändert werden. Durch die gewählte Anordnung in Abb. 4 ergibt sich eine weitgehende Unabhängigkeit vom Lokalisationsort und ermöglicht zusätzlich bei getrennter Analyse eine Lokalisationsabschätzung (25).

Ein weiterer Vorteil dieser Anordnung liegt in der Verwendung einer normalen Krankenhausliege, so daß bettlägerige Patienten ohne weitere Umbettung in die Kammer eingeschoben werden können.

Die Meßzeiten wurden so gewählt, daß sich der statistische Fehler, der durch $\sqrt{n}$ ausgedrückt werden kann, zu dem systematischen Fehler von 5 %, der durch Lagerungsungenauigkeit usw. hervorgerufen wird, möglichst klein verhält und ist hierbei die Anzahl der Einzelimpulse.

Andererseits bringt es keinen Genauigkeitsgewinn, bei der anfänglich hohen Impulsrate zu lange Meßzeiten zu wählen, da der 5 %-Fehler feststeht. Es wurde also mit 2-minütigen Messungen begonnen. Mit dem Abklingen der Aktivität wurde die Meßzeit verlängert und betrug am Ende 20 Minuten.

Vor jeder Messung wurde eine Energiekalibrierung der Meßapparatur vorgenommen.

D. Eigene Untersuchungen und Ergebnisse:

a. Untersuchungen eines nierengängigen RK:

Als nierengängiges Kontrastmittel wurde das Na-Methylglukaminsalz der Urografinsäure ^R der Firma Schering, Berlin-West x) benutzt.

Um eine eventuelle konzentrationsabhängige Ausscheidung des RK zu untersuchen, wurden 10 ml einer 30 %igen und 20 ml einer 76 %igen Urografinsäure ^R verwendet. Die Aktivität des Einzelpräparates betrug 10 uc. 1 ml des 76 %igen Urografins ^R enthielt 0,76 g des Na-Methylglukaminsalzes, 1 ml des 30 %igen Urografins ^R enthielt 0,3 g des Na-Methylglukaminsalzes.

Die erste Messung fand unmittelbar nach der Injektion des RK statt und wurde als 100 %-Bezugswert benutzt. Alle weiteren Messungen wurden in Abständen von 24 Stunden durchgeführt. Für die danach gemessenen Werte wurden die Zerfallszahlen des J^{131} berücksichtigt, mit denen sie korrigiert wurden. Zur graphischen Darstellung der gemessenen Werte wurde halb-logarithmisches Millimeterpapier verwendet, auf dem sich eine Exponential-Funktion bekanntlich als Gerade darstellt. Die ermittelte Konzentration des RK (%-Dosis) wurde in Abhängigkeit zur Zeit aufgetragen.-

Das 30 %ige Urogratin ^R wurde 10 Patienten injiziert. Bei ihm zeigt die Betrachtung der Kurven (Abb. 5) der einzelnen

x) Der Firma Schering AG Berlin-West möchte ich für die bereitwillige Herstellung und Etikettierung der Präparate herzlich danken.

Patienten, von zwei Ausnahmen abgesehen (siehe gestrichelte Kurve), einen relativ gut übereinstimmenden Verlauf. Die schraffierte Kurve stellt den Schwankungsbereich der bei 8 Patienten gefundenen Kurven dar. Bereits nach 24 Stunden waren fast 96 % der Dosis des RK ausgeschieden. Das Ende der Messungen war nach knapp 9 Tagen bei einer Ausscheidung von im Mittel 99,96 % der Dosis gegeben.

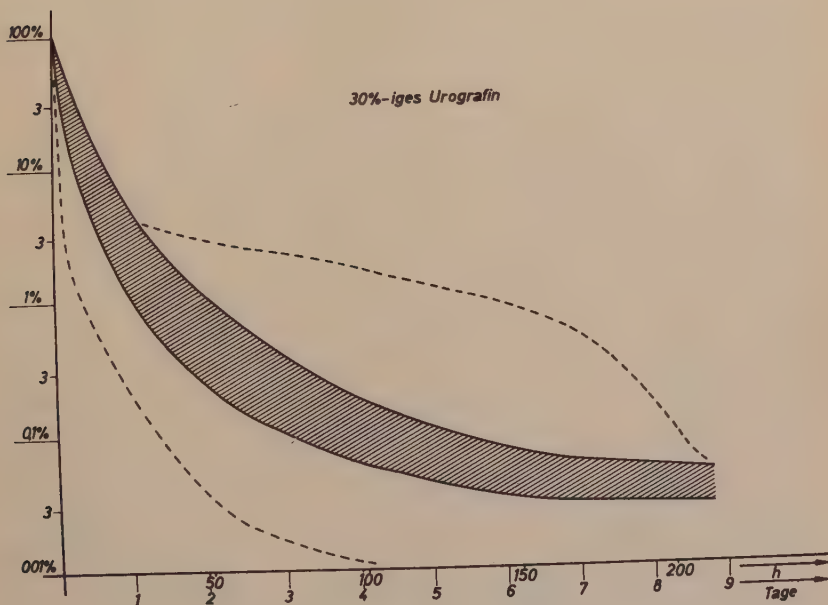


Abb. 5

Umgerechnet auf die in der Lösung enthaltene 3 g Festsubstanz wurden bei Ende der Messung, die durch den Abfall der Aktivität bis nahe dem Nullwert gegeben war, bis auf 1,2 mg alles ausgeschieden. Im Selbstversuch wurden nach einem Tag

nur noch 0,21 % der Dosis gemessen (siehe untere gestrichelte Kurve in Abb. 5).

Bei einem äußerst kachektischen, an Bronchus-Ca erkrankten Patienten wurde zwischen 2 und 8 Tagen eine merklich verzögerte Ausscheidung beobachtet, die sich jedoch gegen den 9. Tag der Mittelwertskurve annäherte.

Bei der Untersuchung des 76 %igen Urografins^R ergab sich ein ganz anderes Bild. Es standen hier für die Untersuchungen ebenfalls 10 Patienten zur Verfügung. Die Anfangswerte

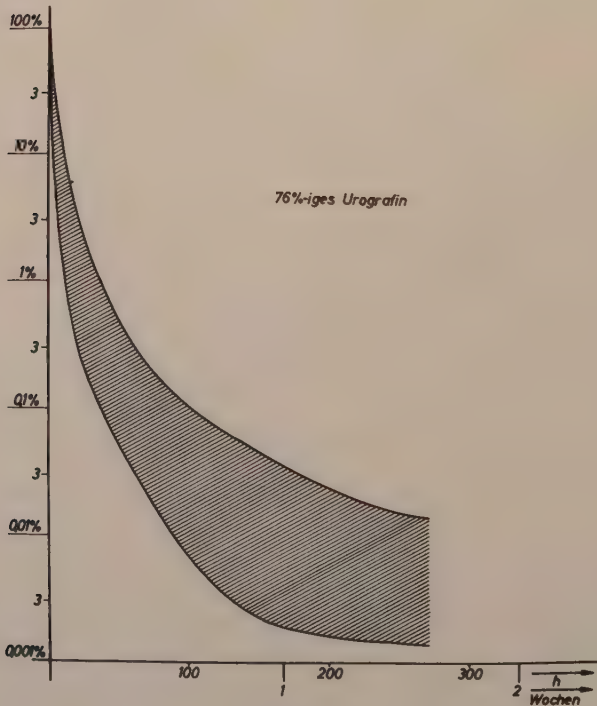


Abb. 6

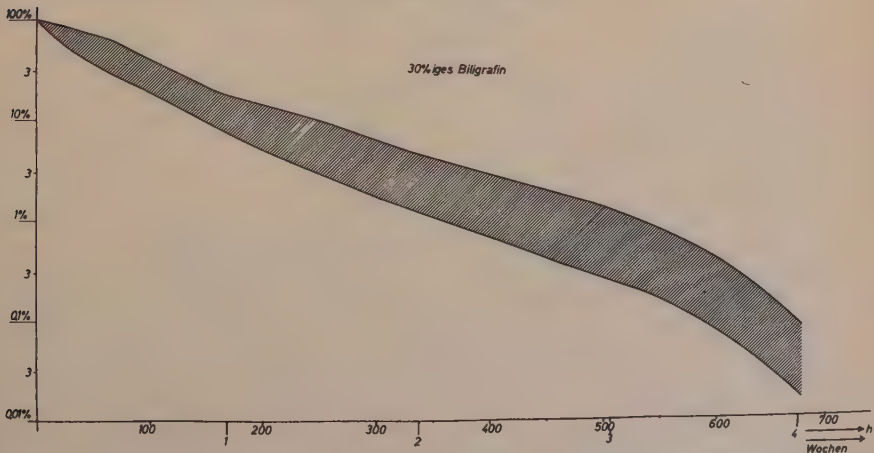
lagen bei allen Messungen sehr eng zusammen und ergaben nach 24 Stunden einen Aktivitätsabfall von fast 99 % der Dosis. Gegen Ende der Meßreihe, ungefähr vom 3. Tag divergierten die Meßwerte etwas. Nach 8 Tagen waren 99,99 % der Dosis ausgeschieden (s. Abb. 6). Hier verbleiben nur noch 0,608 mg im Organismus.

b. Untersuchungen eines lebergängigen RK

Als lebergängiges RK wurde das Methylglukaminsalz der Bili-grafinsäure^R der gleichen Firma benutzt. Es wurde aus den gleichen Gründen wie beim Urografin^R als eine 30 %ige und 60 %ige Lösung verwendet. Die 30 %ige Lösung enthielt pro 1 ml 0,3 g des Methylglukaminsalzes, die 60 %ige Lösung enthielt 0,5 g des Methylglukaminsalzes pro ml. Es wurden jeweils 5 ml bzw. 10 ml injiziert.

Die Untersuchungen wurden an einem gemischten Krankengut von je 9 Patienten durchgeführt.

Die Meßwerte der einzelnen Patienten lagen in dem durch die Schraffur hervorgehobenen Bereich. Es läßt sich auch hier eine relativ gute Übereinstimmung erkennen.



Beim 30 %igen Biligrafin^R (s. Abb. 7) wurden nach 24 Stunden im Mittel nur 35 % der Dosis ausgeschieden. Nach einer Woche waren noch etwa 12 % der Dosis nachweisbar. Erst nach 4 Wochen waren nur noch 0,08 % der Dosis nachweisbar, d.h. zurück blieben 1,2 mg der Ausgangsmenge.

Auffallend sind die Werte des 60 %igen Biligrafin^R (s. Abb.8). Hier zeigt sich nach 24 Stunden bereits ein Aktivitätsabfall von 80 % der Dosis. Nach dem Ablauf einer Woche wurden hier nur noch 0,15 % nachgewiesen. Die Meßreihe wurde nach reichlich 2 Wochen (400 h) bei einem verbliebenen Restwert von 0,01 % der Dosis bzw. bei 0,6 mg der Ausgangsmenge abgebrochen.

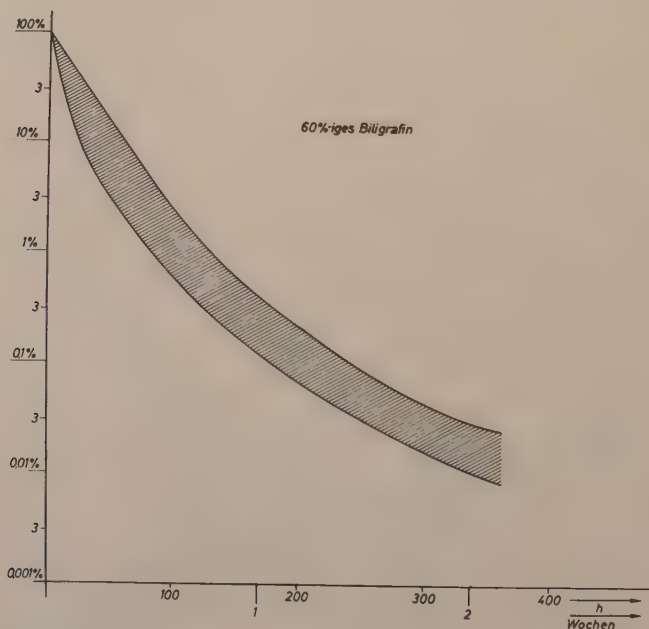


Abb. 8

c. Das unterschiedliche Verhalten von nierengängigen bzw. lebergängigen RK im menschlichen Körper

Beim Vergleich des nierengängigen Urografins ^R mit lebergängigen Biligrafin ^R ergibt sich ein signifikanter Unterschied. Während bei dem 3-jodierten RK Urografin ^R, unabhängig von der Konzentration ein steiler Abfall der Aktivitätswerte, der erst nach einiger Zeit in eine flacher verlaufende Kurve übergang, zu bemerken war, stellte sich die des Biligrafins ^R von Anfang an deutlich flacher dar.

Es ist also mit Sicherheit ein längerer Verbleib des Biligrafins ^R im menschlichen Körper nachweisbar.

d. Untersuchungen mit 30 %igem Biligrafin ^R bei blockierter und nicht blockierter Schilddrüse

Eine weitere interessierende Frage galt der Beeinflussung der Schilddrüse durch die RK. Um dieses zu untersuchen wurde folgende Methode ausgearbeitet:

Drei Patienten wurde einen Tag vor Injektion des RK eine Ampulle (2 cm³) Endojodin i.v. appliziert. Endojodin ist ein Hexamethyldiaminoisopropanoldijodid in 20 %iger wässriger Lösung. Es dient zur präoperativen Schilddrüsenblockade thyreotoxischer Strumen und postoperativ zur Eindämmung thyreotoxischer Reaktionen.

Die darauffolgende Untersuchung wurde mit 30 %igem Biligrafin ^R nach der oben beschriebenen Methode durchgeführt.

Messungen nach 24 Stunden ergaben einen Anfall der Aktivität auf 20 % der Dosis (s. Abb. 9). Die Kurve fällt steil ab und erreicht erst etwa vom 10. Tage einen etwas flacheren Verlauf. Nach Ablauf von 19 Tagen war die gemessene Aktivität auf 0,02 % der Dosis gesunken und damit dem Nullpunkt sehr

nahe gekommen.

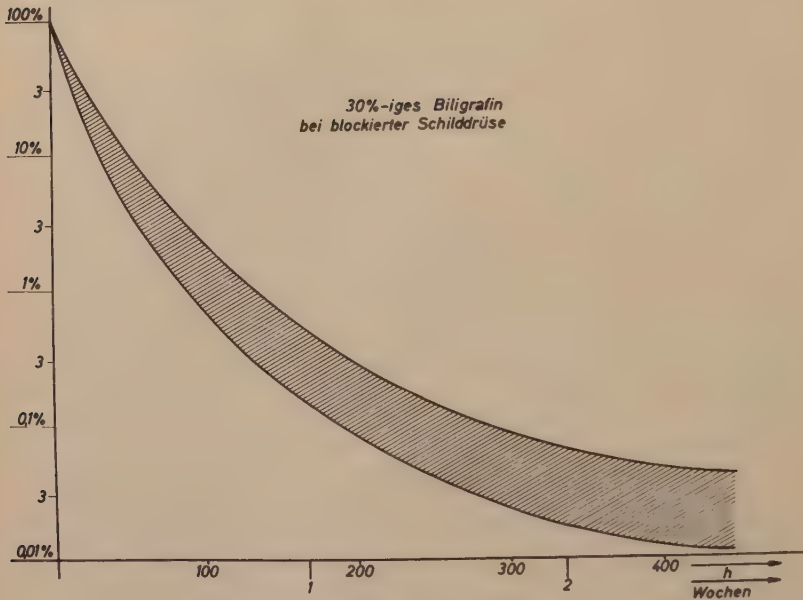


Abb. 9

Die Ergebnisse lassen sich innerhalb der Schwankungsbreite durch eine Superposition von 2 bzw. 3 Exponential-Funktionen darstellen (s. Abb. 10).

Für den Aktivitätsabfall nach Injektion von 30 %igem Bili-grafin^R ergeben sich 3 e-Funktionen mit verschiedener HWZ wenn

$$F(t) = c \times e^{-\frac{\ln 2}{T_{1/2}} t}$$

sein soll, wobei c eine Konstante und $T_{1/2}$ die Halbwertszeit ist.

$$F_1'(t) = 0,83 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{7,7 h} t}$$

$$F_2'(t) = 0,166 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{e1 h} t}$$

$$F_3'(t) = 0,004 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{102 h} t}$$

Aus den Halbwertszeiten ist zu ersehen, daß der Abfall bei blockierter Schilddrüse in 3 Phasen verläuft. Einer anfänglich schneller mit einer HWZ von ca. 8 Stunden, einer langsamer mit einer HWZ von ca. 21 Stunden und einer ganz flachen mit von ca. 3 Tagen HWZ.

Die Analyse der Aktivitätsabfallkurve des 30 %igen Bili-grafins ^R bei nicht blockierter Schilddrüse ergibt nur einen biphasischen Verlauf mit etwa gleichen Anteilen (40 % bzw.

60 %). Es ist:

$$F_1(t) = 0,4 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{70} h}$$

$$F_2(t) = 0,6 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{45} h}$$

Auffällig sind hierbei die beiden deutlich verlängerten Halbwertszeiten von 45 und 70 Stunden.

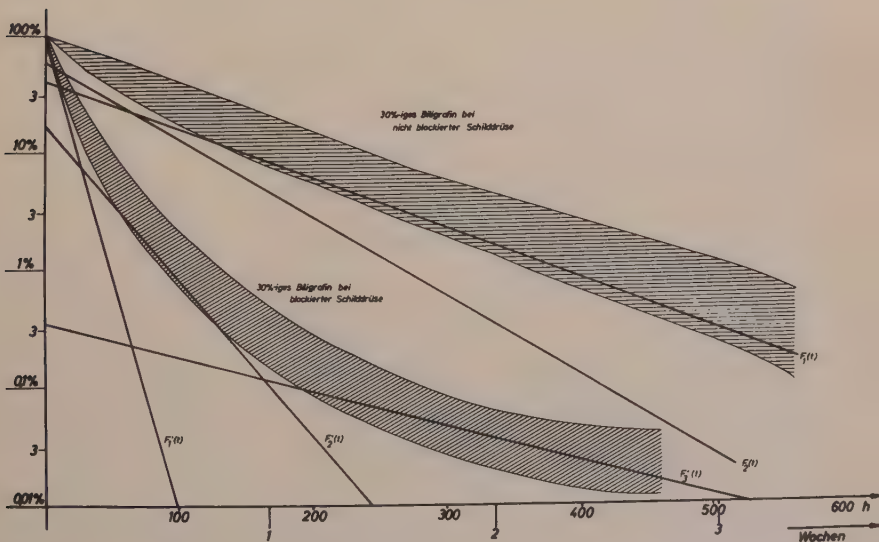


Abb. 10

e. Nebenwirkungen der Kontrastmittel

Da aus der Literatur teilweise sehr unangenehme Nebenwirkungen nach parenteraler Applikation jodhaltiger RK bekannt geworden sind, wurden die Patienten auch auf diese Symptome hin beobachtet.

Bei den 41 von mir daraufhin untersuchten Personen traten bei keiner gefährliche Nebenwirkungen, wie Erbrechen, Schweißausbrüche oder thyreotoxische Schübe usw. auf. Lediglich eine Patientin gab nach Verabreichung eine leichte Übelkeit an. Dieser Fall kann aber nicht als typisch angesehen werden, da die Patientin etwas psychisch alteriert war und, wie anamnestisch bekannt wurde, schon früher häufig an Übelkeit litt.

Da sich alle diese Untersuchungen auf Patientenbefragungen aufbauen, ist eine exakte Bestimmung der Nebenwirkungen recht schwierig. Eine Gefahr sind dabei die Suggestivfragen, die bei Patienten den Eindruck eines Versuchskaninchens hervorrufen und subjektiv gefärbte Symptome hervorbringen. Außerdem erhebt sich immer die Frage post oder propter hoc, weil häufig Patienten schon mit ähnlichen Erscheinungen in die Klinik kommen.

Es kann also, trotz der relativ geringen Anzahl von mir untersuchter Personen, von einer guten Verträglichkeit der beiden RK gesprochen werden.

E. Diskussion der Ergebnisse:

Bevor die Meßwerte diskutiert werden, ist es erforderlich, den Meßfehler abzugrenzen. Die Messungen haben ergeben, daß bei der vorgelegenen Anordnung der Meßköpfe mit einem systematischen Fehler von etwa 5 bis 10 % zu rechnen ist, verursacht durch geometrische Einflüsse (verschiedene Lage des Patienten, Bewegung des Patienten unter den Meßköpfen usw.), sowie durch Lokalisationsfehler (dieselbe Menge eines Radionuklids gibt an verschiedenen Stellen verschiedene Impulsraten).

In extremen Fällen (ausschließliche Speicherung in der Schilddrüse) kann der Meßfehler noch höher sein.

Außer diesem systematischen Fehler ist wie stets bei Messungen zufälliger Ereignisse der statistische Fehler zu berücksichtigen, der jedoch hier nur bei geringen Impulsraten einen erheblichen Einfluß hat, da sonst der oben angegebene systematische Fehler überwiegt.

Unter Annahme einer Gauß'schen Verteilung ist die Streuung einer Impulsanzahl n bekanntlich $\pm \sigma = \sqrt{n}$ d.h. in relative Werte umgerechnet:

$$\pm \frac{100 \%}{\sqrt{n}}$$

Nach dem Fehlerfortpflanzungsgesetz addieren sich die Quadratwurzeln der Fehler, so daß der Gesamtfehler S einer Messung mit der statistischen Streuung σ und sonst. Fehler $S_{1,2}$

$$S = \sqrt{\sigma^2 + S_1^2 + S_2^2 \dots} \quad \sigma = \text{statistische Streuung}$$

$S_{1,2}$ = systematischer Fehler z.B.
durch geometrische Einflüsse

Beim Vergleich der gefundenen Meßwerte von Urografin ^R mit den in der Literatur bekannten Angaben ergeben sich deutliche Unterschiede.

Es zeigte sich, daß nach den vorliegenden Messungen der Aktivitätsabfall pro 24 Stunden und auch insgesamt schneller vor sich geht, als von Kimbel (22) und Schlungbaum (46) beschrieben.

Die "Whole Body Counter"-Methode ergab auch, wie später noch beim Biligrafin ^R ausgeführt wird, einen konzentrationsabhängigen Ausscheidungsmodus. Während Schlungbaum (47) bei Untersuchungen mit verschiedener Dosierung für das 76 %ige Urografin ^R wohl eine kürzere HWZ des Serumspiegels angibt, eine schnellere durch den Urin aber verneint, fand ich einen allgemein rascheren Aktivitätsabfall mit konzentrationsabhängigen Unterschieden. Es scheint doch, wie ursprünglich angenommen, daß eine Dosiserhöhung die Nieren-clearance des RK steigert.

Beim 30 %igen Biligrafin ^R stimmen die gefundenen Werte mit den in der Literatur angegebenen überein. Das 60 %ige Biligrafin ^R imponiert dagegen am Anfang mit einer fast doppelt so schnellen Ausscheidung, bevor es sich nach ungefähr einer Woche der des 30 %igen Biligrafin ^R nähert. Es wurde also hier ebenso wie beim Urografin ^R ein konzentrationsabhängiger Ausscheidungsvorgang gefunden und zwar in dem Maße, daß eine Konzentrationserhöhung eine Ausscheidungsbeschleunigung zu Folge hat.

Die nächste Frage war nun, wie ist die schilddrüsenblockierende

Wirkung der jodhaltigen RK zu erklären. Aus diesem Grunde wurde die Schilddrüse durch Endojodininjektion (Plummereffekt) mit Jod abgesättigt, d.h. für eine weitere Jodaufnahme blockiert. Das anschließend gespritzte 30 %ige Biligrafin^R wurde bereits nach 24 Stunden zu 80 % ausgeschieden, was der Eliminationsgeschwindigkeit des 60 %igen Biligrafins^R bei unblockierter Schilddrüse entsprach.

Die Erklärung für dieses Resultat ist eine in vivo-Abspaltung von Jod aus dem Kontrastmittelmolekül, wie es schon Klein (24), Engström (11), Lorenz (31) und Schüller (43) angenommen haben. Verunreinigungen durch anorganisches Jod können ausgeschlossen werden, da nach Angaben der Fa. Schering Untersuchungen kurz vor dem Abschluß stehen, wonach nur 10^{-5} mg/% anorganisches Jod in der Kontrastmittellösung vorhanden sein sollen. Es wurde deshalb auf eine eigene Untersuchung verzichtet.

F. Zusammenfassung

Die Untersuchungen hatten den Zweck die Verteilung und Elimination eines nierengängigen (Urografin^R) und eines lebergängigen (Biligrfin^R) KM im menschlichen Organismus zu bestimmen.

Die Versuchsmethodik wurde ausführlich beschrieben.

Aus den in kurvenform aufgetragenen Ergebnissen ist ersichtlich, daß die Elimination von Biligrfin^R gegenüber von Urografin^R deutlich verlangsamt ist.

Bei beiden Kontrastmitteln ist eine konzentrationsabhängige Ausscheidung zu beobachten, in dem Sinne, daß eine Erhöhung der Kontrastmittelkonzentration eine Beschleunigung der Elimination bewirkt.

Der schilddrüsenblockierende Effekt der Kontrastmittel kann auf eine in vivo-Abspaltung von Jod aus dem Kontrastmittelmolekül zurückgeführt werden.

Mein besonders herzlicher Dank gilt Herrn Professor Dr.med. Heinz OESER für die Überlassung des Themas.

Herrn Dr.-Ing. Peter Koeppe möchte ich für sein unermüdliches Interesse an meiner Arbeit und für die vielen wertvollen Anregungen meinen Dank aussprechen.

Herzlich danke ich auch Herrn Dipl.-Ing. Udo Schneider für seine Ratschläge in technischen Fragen. Nicht zuletzt möchte ich Fräulein Nocon für ihre technische Hilfe danken.

Die Messungen wurden an Einrichtungen durchgeführt, die dank eines Forschungsauftrages des Herrn Bundesministers für wissenschaftliche Forschung aufgestellt wurden. Hierfür meinen herzlichen Dank.

Literaturverzeichnis

1. Arendt, J and Zgoda, A.: Heterotropic excretion of intravenously injected contrast media. Radiology (1957) 68, 324-341
2. Bennhold, H.; H. Ott, Wiecke: Über den Bindungsunterschied lebergängiger und nierengängiger Substanzen an die Serumweißkörper. Dtsch.med.Wschr. 15, 11 (1950)
3. Billion, H.: Vergleichende Versuche mit radioakt. Biliselektan und Biligrafin. Dtsch.med.J. 8, 214 (1954)
4. Billion, H.; W. Schlungbaum: Klin.Wschr. (1955) 1089
5. Billion, H.; W. Frommhold, K. Oeff, W. Schütz: Untersuchungen der Verteilung und Ausscheidung von radioakt. Biliselektan und Biligrafin beim Menschen. Ärztl.Wschr. 574 (1955)
6. Billion, H.; P. Kühne: Der Wert verschiedener Radiojodtestverfahren für die Differentialdiagnostik von Schilddrüsenfunktionsstörungen. Z.Klin.Med. 152, 411 (1954)
7. Cook, D.I.; C.A. Lawler, L.D. Calwin, D.M. Green: Mechanismus of Bile Formation. Amer.J.Physiol. 171, 62 (1952)
8. Corter, A.C.; S. Weisenfeld, F.Z. Wallace, H. Schwartz, Pasculla, M.: Effect of oral Lipoidol on the tyreoidal J 131 uptake and serum protein bound iodine concentration. J.clin.Endocrin.a.Metabol. 19, 234 (1959)
9. Dohrn, M.; P. Diedrich: Ein neues Röntgenkontrastmittel der Gallenblase Dtsch.med.Wschr. 66, 1133 (1940)
10. Elliot, C.; M.D. Lazer, S. Richard, Forr, M.D., M.D. Tok Fujimagari, N. Walter, M.D. Tripp: The significance of protein binding of contrast media in roentgen diagnosis. Am.J.of Radiology 338, 2 (1962)
11. Engström, G.E.; Rabinowitz, J.L., H.D. Strauß, G.T. Wohl, R.M. Meyerborn: The excretion of radioactive iodopa-mid (Cholografin) by normal and cirrhotic males. Amer.J.Roentgenol. 85, 119 (1961)

12. Fittig,W.; Über den Einfluß jodhaltiger Röntgenkontrastmittel auf die Serum-Jodid-Konzentration sowie auf die Jodidaufnahme und endocrine Funktion der menschlichen Schilddrüse. Strahlenforschung u. Strahlenbehandlung B.4, S. 263 Verlag Urban u. Schwarzenberg München-Berlin
13. Free,A.A.; J.E.Page, E.A.Wollett: Absorption and excretion of Phenodiol labelled with radioactive iodine. The Biochemic.J. 48, 490 (1951)
14. Frommhold,W.;: Ein neuartiges Kontrastmittel für die i.v.Cholecystographie. Fortschr.Röntgenstr. 79,283 (1953)
15. Gollmann,G.; B.Hammer, E.Unger: Das Problem des objekt.Nachweises der Verträglichkeit eines Gallenblasenkontrastmittels. Wiener Klin.Wschr.20,347 (1961)
16. Graham,E.A.; W.H.Cole, G.H.Copher and S.Moore: Simultaneous cholecystography and tests of hepatic and renal function. J.Amer.med.Assoc. 86,467 (1926)
17. Greene,C.H.; M.Bruger: The iodine content of blood deseases of the liver and biliary tract. Clin. and experim.studies J.Clin.Invest. 18, 481 (1939)
18. Hoppe,J.O.;A.A.Larsen and F.Coulston: Olzervations on toxicity of new urographic contrast medium, sodium 3,5-diacetamido-2-4-6-triiodobenzoate (hypaque sodium) and relatet compounds. J.Pharmacol. and Exper.Th. 116, 394-403 (1956)
19. Hornigkiewytsch,Th.; H.St.Stender: Intravenöse Cholangiographie Fortschr.Röntgenstr. 79, 292 (1953)
20. Keating,F.R.; Jr.Haines,S.F.Power, M.H.Williams: The radioiodine-accumulatng function of the human thyreoid gland as a diagnostic test in clinical medicine. J.Clin.Endocrinol. 10, 1425 (1950)
21. Kimbel,K.H.; W.Börner, E.Heise: Untersuchungen mit radioaktivem Biligrafin. Fortschr.Röntgenstr. 83, 1 (1955)
22. Kimbel,K.H.; W. Börner: Über den Verbleib von J 131-markierten Urografin im Körper.

23. Klein,E.: Der endogene Jodhaushalt des Menschen und seine Störungen.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1960)
24. Koeppe,P.: Whole Body Counter zur Messung nuclearer Kontamination.
Acta Medicotechnica 9, 444 (1961)
25. Koeppe,P.: Der Berliner Ganzkörperzähler.
Kerntechn. Isotopentechn. u. Chemie 3, 117 (1963)
26. Langecker,H.; A.Hawart u. K. Junkmann: 3-5-Diazetylamino-2-4,6-trijodbenzoesäure als Kontrastmittel.
Arch.exper.Path.u.Pharmak. 222,584 (1954)
27. Langecker,H.; A.Harwart, K.Junkmann: 2-4-6-Trijod-3-acetaminobenzoësäure Abkömmlinge als Kontrastmittel.
Arch.exper.Path.Pharmak.Leipzig 220, 195 (1953)
28. Lafrenz,T.: Die Jodisotope J-125, J-131-, J-132 in der Schilddrüsendiagnostik.
Med. Welt 1537-1541 (1962)
29. Lauer; W.Schmaltz: Erfahrungen über perorale Cholecystographie mit dem neuen Kontrastmittel Biliselektan.
Münch.med.Wschr. 1139 (1940)
30. Lloyd,A.; L.A.Stirret, E.T.Yuhl: New method for determination of gall-bladder function.
Arch.Surg. (Chicago) 68,417 (1954)
31. Lorenz,F.: Die Beeinflussung der Jodspeicherfunktion der Schilddrüse durch jodhaltiges Röntgenkontrastmittel.
Inauguraldissertation an der FU, Strahleninstitut Prof.Oeser 5.2.63
32. Man,E.B.: A note about iodine-containing contrast media and the interence of teridad for cholangiograms in evaluation of thyreoid function by measurement of serum iodine.
Amer.J.Roentgenol. 83, 497 (1960)
33. Mehl,H.G.: Grundlagen und Ergebnisse der in vivo-Messung radioakt. Substanzen im menschlichen Körper.
Med.Grundlagenforschung Bd. III Georg Thieme Verlag Stuttgart 1960

34. Olson, O.: Tolerance of cerebral blood vessels to contrast media of the diodrast group in animal experiments and in the man.
Acta radiol. 34, 357 (1950)
35. Olson, O.: Antihistaminic drugs for inhibition untowards reactions to injection of contrast medium.
Acta radiol. 35, 65 (1951)
36. Oeff, K.; W. Frommhold, F. A. Pezold, A. Schuchter: Zum Problem einer Funktionsprüfung der Leber mit radioakt. Biliselektan.
Klin. Wschr. 123 (1953)
37. Oeff, K.: Umsatz von radioakt. Serumeiweißfraktionen.
Z. exper. Med. 123, 294 (1954)
38. Oeff, K.: Papierelektrophoretische Untersuchungen der Bindung von radioakt. Biliselektan an Serumalbumin.
Arch. exper. Path. u. Pharmak. 222, 523 (1954)
39. Oeser, H.; H. Billion: Untersuchungen mit etikettierten Biliselektan.
Fortschr. Röntgenstr. 74, 197 (1951)
40. Oeser, H.; H. Billion: Funktionelle Strahlendiagnostik durch etikettierte Röntgenkontrastmittel.
Fortschr. Röntgenstr. 76, 431 (1952)
41. Rajewski, B.: Wissenschaftliche Grundlagen des Strahlenschutzes.
Verlag G. Braun, Karlsruhe 1957
42. Rogers, W. R.; L. R. Robbins: Jodipamid (Cholegrafin) administration. Its effect on the thyroid uptake of J-131 and the serum precipitable iodine in euthyroid persons.
New Engl. J. Med. 253, 424 (1955)
43. Schüßler, R.: Über die Ursache der Nebenwirkungen jodierter Röntgenkontrastmittel auf die Schilddrüse.
Bd. 4, 258 (1963) Verlag Urban u. Schwarzenberg München-Berlin
44. Schwiegl, H.; F. Turba: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie.
BDI Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1961)

45. Secretan, J.P.: Les accidents en cours des urographies intraveniceuses.
J.Belge de Radiol. 39, 76 (1956)
46. Schlungbaum, W.; H.Billion: Untersuchung der Verteilung von radioaktiven Urografen im menschlichen Organismus.
Klin.Wschr. 23/24, 633 (1956)
47. Schlungbaum, W.: Verteilung, Ausscheidung und Resorption nierengängiger J-131 Röntgenkontrastmittel.
Röfo 96, 6, 795 (1962)
48. Tralau, G.: Strahlungsmeßgeräte in der Medizin.
Röntgen-Blätter Jahrg. 13, Heft 12, (1960)

Lebenslauf

Am 27. Februar 1935 wurde ich, Dieter-Klaus B a r o n , als Sohn des Kartographen Walter Baron und seiner Ehefrau Hilde Baron , geb. Simon in Liegnitz/Schlesien geboren.

Von 1941 bis 1945 besuchte ich in Liegnitz die Grundschule. Nach unserer Vertreibung 1947 kam ich nach Bautzen, wo ich nach Beendigung der Grundschule 1950 auf den math.-naturw. Zweig der Schiller-Oberschule überwechselte.

Im Frühjahr 1954 bestand ich das Abitur mit der Note "gut" und wurde an der math.-nat. Fakultät der Universität Greifswald immatrikuliert. Dort studierte ich 7 Semester Biologie und Chemie und als Gasthörer Medizin.

1958 siedelte ich nach West-Berlin über und nahm dort im Sommersemester an der Freien Universität das Medizin-Studium auf, wo ich auch 1959 das Physikum mit der Note "sehr gut" bestand. Meine klinischen Semester absolvierte ich an der gleichen Universität und bestand auch dort im Frühjahr das Staatsexamen mit der Note "gut."

